

Випадок із практики

УДК 616.831-056.7-071-053.2

І.В. Ластівка, Л.Ю. Хлуновська

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ХВОРОБИ ПЕЛІЦЕУСА-МЕРЦБАХЕРА

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. Хвороба Пеліцеуса-Мерцбахера – рідкісне спадкове Х-зчеплене рецесивне демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи, що клінічно проявляється ністагмом, спастичною тетраплегією, атаксією та затримкою психомоторного розвитку.

Ключові слова: хвороба Пеліцеуса-Мерцбахера, ліпофілін, ген, ністагм, діти.

Хвороба Пеліцеуса-Мерцбахера – патологія, описана німецькими неврологом F. Pelizaes (1885) та психіатром і патологоанатомом L. Merzbacher (1910), є спадковою формою спастичного церебрального паралічу, викликаного аплазією підкіркової білої речовини великих півкуль головного мозку з демієлінізацією нервових волокон [2]. Тип успадкування – Х-зчеплений рецесивний, а тому зазвичай хворіють особи чоловічої статі.

Основним компонентом мієліну нервових волокон головного мозку є протеоліпідний пептид (PLP 1), або ліпофілін. Патогенетичною причиною гіпомієлінізації при хворобі Пеліцеуса-Мерцбахера є мутація гена, який кодує білок PLP 1. Ген розташований у Xq 22.2 хромосомі. Найчастішим дефектом, який трапляється у 50-70 % випадків захворювання, є дуплікація гена *PLP 1*, у 10-25 % – сплайсинг та точкові мутації [5, 9]. Дефіцит PLP призводить до порушення стабільності мієлінових мембран нервових волокон головного та спинного мозку. Проте повна відсутність PLP, пов'язана з делецією гена, призводить до розвитку доброякісної форми перебігу захворювання [5, 10].

Класична форма хвороби Пеліцеуса-Мерцбахера (І тип) характеризується вогнищевою гіпо- та дисмієлінізацією (тигroidний тип), при ІІ типі спостерігається практично повна відсутність мієліну [1, 4].

Перші неврологічні прояви з'являються у віці 4-6 місяців. До них відносять ністагм, тремор голови, порушення мови, спастичні парези та паралічі, часто буває атрофія диску зорового нерва, відставання у психомоторному розвитку [1, 4, 6]. Клінічна картина хвороби Пеліцеуса-Мерцбахера може варіювати від тяжких неонатальних випадків до відносно «м'яких» дорослих форм [3]. До 6-річного віку захворювання прогресує швидко, у подальшому перебіг сповільнюється і стан дітей може залишатися стабільним. До пізніх симптомів відносять інтенційний тремор, маскоподібне обличчя, хореоатетозні гіперкінези, відсутність черевних рефлексів, парез м'язів спини, таза, трофічні зміни скелета у вигляді остеопорозу та остеомаліції. Електрична

збудливість м'язів залишається нормальною. З часом наростає, проте не виражено, зниження інтелекту. Чутливість і робота сфінктерів не страждають [7, 8].

За даними ОМІМ (автор Cassandra L. Kniffin), до переліку типових клінічних ознак захворювання Пеліцеуса-Мерцбахера відносяться мікроцефалія, порушення слуху, зниження або відсутність викликаних слухових потенціалів, ротаторний ністагм, атрофія диску зорового нерва, дихальні розлади у вигляді стридору, неконтрольовані колові рухи головою, гіпо- чи атонія м'язів, гіпочи арефлексія, атаксія, спастичність м'язів кінцівок, прогресуючі пірамідні та мозочкові порушення, дистонія, хореоатетоз, затримка психомоторного розвитку та розумова відсталість. Розпочинається захворювання в дитячому віці та повільно прогресує. Ністагм має тенденцію до зникнення, а гострота слуху – до покращення у підлітковому віці.

Середня тривалість життя осіб із хворобою Пеліцеуса-Мерцбахера становить в середньому 16-20 років [1].

За даними лабораторного обстеження встановлено, що рівень сфінгомієліну в еритроцитах знижений, у плазмі крові – підвищений, рівень вільного холестерину і в еритроцитах, і в плазмі крові – підвищений. У пацієнтів із дуплікацією – підвищений рівень N-ацетил аспартату, глютаміну, інозиту та креатину, при точкових мутаціях – знижений рівень холіну [4].

Порушення мозкової провідності викликаних зорових та/або слухових потенціалів і дифузні ділянки гіперінтенсивного сигналу на магнітно-резонансній томографії в T2-режимі (від демієлінованих структур білої речовини головного мозку) є характерними діагностичними ознаками захворювання [1] (рис.).

Клінічний випадок. Хлопчик М., 01.12.2010 року народження, від ІІІ доношеної вагітності, строкових пологів (38 тиж. гестації,) шляхом кесаревого розтину. Перша дитина в родині – хлопчик, помер (діагноз – природжена пневмонія), друга дитина – соматично здоровий хлопчик. Хлопчик М. після народження закричав одразу, реанімаційних заходів та кисневої підтримки не



Рис. На МРТ-знімку в T2-режимі помірне підвищення сигналу перивентрикулярної білої речовини (за даними Jean Aicardi, 2013)

потребував, загрожуючих станів неонатального періоду не було, аномалії розвитку відсутні.

Батьки вважають хлопчика хворим із 2-місячного віку, коли помітили, що очі дитини постійно «бігають» у горизонтальній площині без фіксації погляду на предметах. У подальшому наростали ознаки відставання у стато-кінетичному розвитку. Дитина проходила комплексне обстеження (м. Чернівці), двічі отримувала курси лікування в ОХМАТДИТі (м. Київ), була оглянута генетиком. Попередній діагноз: міопатія Вердніґа-Гоффмана.

З метою виключення TORCH-інфекцій пацієнту М. було проведено лабораторне дослідження крові та отримано негативний результат при визначенні рівня Ig G та Ig M до *Toxoplasma gondii*, вірусу краснухи та HSV 1/2, позитивний результат при визначенні рівня Ig G до цитомегаловірусу (6,1 МЕ/мл при $N < 0,4$ МЕ/мл), проте рівень Ig M до CMV не перевищував референтних показників.

При проведенні біохімічного аналізу крові з метою визначення рівня креатинінфосфокінази та лактатдегідрогенази отримано негативний результат для обох ферментів.

У 6-місячному віці дитині проведено магнітно-резонансну томографію головного мозку. Отримано наступний результат: серединні структури не зміщені, шлуночки мозку звичайної форми та розмірів, бічні шлуночки симетричні. Підпавутинний простір незначно розширений на рівні лобних та тім'яних часток. Паренхіма мозку без патологічних вогнищ. Мозолисте тіло потоншене. Гіпофіз, хіазма не змінені. Міст, довгастий мозок, краніовертебральна ділянка без особливостей. Очні яблука, зорові нерви без особливостей. Ретробульбарна клітковина вільна. Висновок: МРТ-ознак вогнищевих, об'ємних змін, аномалій розвитку головного мозку не виявлено.

У результаті проведення стимуляційної міографії нижніх кінцівок у 8-місячному віці пацієнта зареєстровано: N. Peroneus, N. Tibialis sin et dex – зниження амплітуди дистальної М-відповіді та швидкості проведення збудження. Сила скорочення дистальних м'язів: розгиначів справа – достатня, зліва – 85 %, згиначів пальців – 62 та 75 %. У дитини запідозрена природжена міопатія.

31.01.2012 р. хлопчик М. госпіталізований до неврологічного відділення міської дитячої клінічної лікарні м. Чернівці з приводу відставання у статокінетичному та психомовленнєвому розвитку. При огляді встановлено, що дитина не утримує голівки, не повертається, не сидить, опора на стопи відсутня. При об'єктивному обстеженні: дитина в свідомості, шкірні покриви та видимі слизові оболонки чисті, блідо-рожевого кольору, периферичні лімфовузли не пальпуються. Носове дихання не утруднене, над легеньми везикулярне дихання, хрипи не вислуховуються. Грудна клітка не деформована, тони серця ритмічні, гучні, межі серця відповідають віковим особливостям. Живіт правильної форми, м'який та не болючий при пальпації, печінка не збільшена, селезінка не пальпується. Неврологічний статус: форма голови правильна, велике тім'ячко закрите, черепні шви в задовільному стані; черепно-мозкові нерви – нюх збережений, пряма та співдружна реакції на світло збережені, очні щілини і зіниці симетричні, D=S, рух очних яблук не обмежений, акт конвергенції та акомодатції збережені, ністагм постійний горизонтальний, дрібнорозмашистий, лице симетричне, голос звичайний, язик по середній лінії, ковтання не порушене, смак збережений. Надбрівний, кон'юнктивальний, назолабіальний та підборідний рефлекс викликаються. Рухова та рефлекторна сфери: поза «жабки», кисті розкриті, стопи плоскі, суглоби не змінені, рухливість збережена, об'єм активних та пасивних рухів у повному об'ємі, м'язовий тонус D=S, дифузно знижений на верхніх та нижніх кінцівках, сухожильні рефлекс D=S відсутні в руках і ногах, патологічні рефлекс негативні. Чутливість не порушена. Менінгеальні ознаки негативні. Попередній діагноз: природжена міопатія?, затримка стато-кінетичного розвитку.

07.08.2012 року для виключення лейкоцистозу провели дослідження м'язового біоптату (ОХМАТДИТ, м. Київ): відмічається дифузна клітинна атрофія з округленими контурами м'язових волокон, зменшеними в об'ємі, з поодинокими гіпертрофованими м'язовими волокнами. Висновок: дані зміни при відповідних клінічних даних відповідають спінальній аміотрофії Вердніґа-Гоффмана.

25.12.2012 року хлопчик М. був проконсультований у медико-генетичному науковому центрі РАМН (м. Москва) з метою уточнення діагнозу. На основі даних анамнезу та результатів усіх попередніх обстежень вірогідним було захворювання групи лейкоцистозів. Проведено визначення рівня N-ацетиласпартату в сечі, який знаходився в межах референтних показників (31 мМ/М креатиніну, $N = 0-100$ мМ/М креатиніну). Враховуючи відсутність у дитини макроцефалії та рівень N-ацетиласпартату, в першу чергу було виключено хворобу Канаван.

01.09.2014 року пацієнт М. був госпіталізований у відділення метаболічної патології дитячої лікарні «Bambino Gesù» (м. Рим), з діагнозом

– підозра на лейкодистрофію. Дитина пройшла детальне обстеження. При ультразвуковому дослідженні органів черевної патології змін не виявлено. Комп'ютерна томографія головного мозку виявила демієлінізовані ділянки білої речовини головного мозку. Електроенцефалографія – без ознак порушення біоелектричної активності головного мозку. Електрокардіограма в межах вікових особливостей. Змін на очному дні не виявлено.

У зв'язку із затримкою психомовленнєвого розвитку дитини, горизонтальним ністагмом, гіпотонією верхніх кінцівок було рекомендовано зробити хромосомний аналіз. 30.09.2014 року отримано результат дослідження гена *PLP 1* у центрі діагностики генетики і біохімії метаболічних захворювань Наукового інституту Жіаніна Газліні, Італія. Генетичне дослідження підтвердило хворобу Пеліцеуса-Мерцбахера.

Висновок

Хвороба Пеліцеуса-Мерцбахера – рідкісне Х-зчеплене захворювання, яке необхідно враховувати під час проведення диференційної діагностики м'язової гіпотонії в поєднанні з ністагмом, які з'являються у хлопчиків грудного віку. Складність діагностування даного захворювання зумовлене відсутністю патогномонічних клінічних та лабораторно-інструментальних ознак та можливістю підтвердження лише за допомогою молекулярно-цитогенетичного методу. На жаль, в Україні поки що не проводиться ДНК-діагностика для встановлення діагнозу хвороби Пеліцеуса-Мерцбахера.

Література

1. Айкарди Ж. Заболевания нервной системы у детей: В 2-х томах. Т1. / Под ред. Ж. Айкарди и др.; пер. с англ.; общ. ред. А.А. Скоромца. – М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – 568 с.
2. Тополянский А.В. Синдромы и симптомы в клинической практике: эпонимический словарь-справочник / А.В. Тополянский, В.И. Бородулин. – 2010. – 264 с.
3. Beri S. Connatal Pelizaeus-Merzbacher Disease: A Great Masquerader / Sushil Beri, Nahin Hussain and Jayaprakash A Gosalakka // Indian Journal of Pediatrics. – 2010. – Vol. 77. – P. 338.
4. Hobson G.M. Pelizaeus-Merzbacher Disease, Pelizaeus-Merzbacher-Like Disease 1, and Related Hypomyelinating Disorders / Grace M. Hobson, James Y. Garbern // Seminars in Neurology. – 2012. – Vol. 32, No 1. – P. 62-67.
5. Jufeng Xia Pelizaeus-Merzbacher disease: Molecular diagnosis and therapy / Jufeng Xia, Ling Wang // Intractable and rare diseases research. – 2013. – №2 (3). – P. 103-105.
6. Koeppen A.H. Pelizaeus-Merzbacher disease / A.H. Koeppen, Y. Robitaille // Journal of neuropathology and experimental neurology. – 2002. – № 61 (9). – P. 747-759.
7. Pelizaeus-Merzbacher Disease: A Rare Cause of Spastic Paraplegia / Sitendu Kumar Patel, Abhishek Kumar, Sonny Bherwani [et al.] // J. of Dental and Medical Sciences. – 2015. – Vol. 14, Issue 7. – P. 110-112.
8. Pelizaeus-Merzbacher disease: the first genetically approved case report from Iran / Mahmoud-Reza Ashrafi, Mahmoud Mohammadi, Hooman Alizadeh, Ali Nikkhah // Iran J. Pediatr. – 2011. – Vol. 21, № 3. – P. 395-398.
9. Proteolipid protein 1 gene mutation in nine patients with Pelizaeus-Merzbacher disease / J.M. Wang, Y. Wu, H.F. Wang [et al.] // Chinese medical j. – 2008. – № 121 (17). – P. 1638-1642.
10. Yamamoto T. Pelizaeus-Merzbacher disease as a chromosomal disorder / T. Yamamoto, K. Shimojima // Congenital anomalies. – 2013. – № 53 (1). – P. 3-8.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ПЕЛИЦЕУСА-МЕРЦБАХЕРА

И.В. Ластивка, Л.Ю. Хлуновская

Резюме. Болезнь Пелицеуса-Мерцбахера – редкое наследственное Х-сцепленное рецессивное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, которое клинически проявляется ни́стагмом, спастической тетраплегией, атаксией и задержкой психомоторного развития.

Ключевые слова: болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, липофиллин, ген, ни́стагм, дети.

CASE REPORT OF PELIZAEUS-MERZBACHER DISEASE

I.V. Lastivka, L.Yu. Khlunovska

Abstract. Pelizaeus-Merzbacher disease is a rare X-linked recessive demyelinating disease of the central nervous system, it is characterized clinically by nystagmus, spastic tetraplegia, ataxia and mental retardation.

Key words: Pelizaeus-Merzbacher disease, lipophilin gene, nystagmus, children.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – д. мед. н. Л.А. Иванова

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 2 (78). – P. 229-231

Надійшла до редакції 22.03.2016 року